



PCT/FR / 03227

MAILED 19 JAN 2004

WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 31 OCT. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

REMISE DES PIÈCES DATE LIEU 29 OCT 2002 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0213536 DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 29 OCT. 2002		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE " CABINET HIRSCH-POCHART 34, rue de Bassano 75008 PARIS FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 19752 NOVA 9			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date ____/____/____ <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> N° _____ Date ____/____/____			
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date ____/____/____			
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) PROCEDE ET DISPOSITIF DE CHROMATOGRAPHIE INTEGRANT UNE ETAPE DE CONCENTRATION			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		NOVASEP	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	Site Eiffel - Boulevard de la Moselle B.P. 50	
	Code postal et ville	54340	POMPEY
Pays		FRANCE	
Nationalité		française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

LIEU

29 OCT 2002

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

0213536

DB 540 W / 260899

Vos références pour ce dossier :
(facultatif)

19752 NOVA 9

6 MANDATAIRE

Nom

POCHART

Prénom

François

Cabinet ou Société

CABINET HIRSCH-POCHART

N° de pouvoir permanent et/ou
de lien contractuel

Adresse

Rue

34, rue de Bassano

Code postal et ville

75008

PARIS

N° de téléphone (facultatif)

01.53.23.92.12

N° de télécopie (facultatif)

01.47.23.49.13

Adresse électronique (facultatif)

7 INVENTEUR (S)

Les inventeurs sont les demandeurs

☐ Oui

☒ Non

Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée

8 RAPPORT DE RECHERCHE

Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)

Établissement immédiat
ou établissement différé

☒

☐

Paiement échelonné de la redevance

Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques

☐ Oui

☐ Non

**9 RÉDUCTION DU TAUX
DES REDEVANCES**

Uniquement pour les personnes physiques

☐ Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)

☐ Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :

Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite»,
indiquez le nombre de pages jointes

**10 SIGNATURE DU DEMANDEUR
OU DU MANDATAIRE**
(Nom et qualité du signataire)
POCHART François
Paris, le 28 Octobre 2002

F. POCHART

94-0904

POCHART 94-0904

**VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI**

M MARTIN

PROCEDE ET DISPOSITIF DE CHROMATOGRAPHIE
INTEGRANT UNE ETAPE DE CONCENTRATION

5 La présente invention concerne un procédé et un dispositif de chromatographie, qui permet une productivité améliorée.

La chromatographie préparative est utilisée comme procédé de purification de mélanges en particulier
10 pharmaceutiques. Par exemple, les procédés de chromatographie actuels peuvent être schématisés comme la séparation de deux ou plusieurs "composants" d'une charge ou mélange à purifier. On obtient, à l'aide d'un solvant et d'un lit chromatographique, deux ou plusieurs
15 fractions. Selon un mode particulier, on produit deux fractions, l'une avec un premier "composant" et l'autre avec un second "composant". Un des deux, et plus rarement les deux, composants est(sont) recherché(s).

On connaît plusieurs techniques de chromatographie à
20 l'échelle industrielle, parmi lesquelles les procédés multicolannes de type SMB (Simulated Moving Bed ou Lit Mobile Simulé) et VARICOL®.

Le procédé de SMB fait appel à la simulation d'un contre-courant d'un lit et de fluide, notamment par
25 application de la technologie initialement développée par UOP (US-P-2985589 ; US-P-3291726 et US-P-3266604). Ainsi, les points d'injection de la charge et de l'éluant sont déplacés périodiquement, de même que les points de soutirage de l'extrait et du raffinat. Le déplacement est
30 synchrone, ce qui fait que les différents points d'alimentation et de soutirage sont déplacés de manière simultanée.

Le procédé VARICOL®, procédé fondamentalement différent du SMB, utilise des déplacements asynchrones
35 des différents points d'alimentation et de soutirage. On rappellera que ce dispositif et procédé associé sont décrits notamment dans le document WO-A-0025885. Ce document décrit un procédé de séparation d'au moins un

composant d'un mélange le contenant, dans un dispositif présentant un ensemble de colonnes chromatographiques ou tronçons de colonnes chromatographiques contenant un adsorbant, montés en série et en boucle, la boucle
5 comportant au moins un point d'une injection de charge, un point d'un soutirage de raffinat, un point d'une injection d'un éluant et un point d'un soutirage d'extrait, dans lequel on détermine entre un point d'injection et un point de soutirage ou vice-versa une
10 zone chromatographique, le procédé étant caractérisé en ce qu'au bout d'une période de temps donné, l'ensemble des points d'injection et de soutirage se trouvent décalés d'un même nombre de colonnes ou tronçons de colonne, avantageusement d'une colonne ou tronçon de
15 colonne, dans une direction donnée définie par rapport à celle de l'écoulement d'un fluide principal circulant à travers la boucle et en ce que, au cours de ladite période, on effectue le décalage des différents points d'injection et de soutirage à des temps différents de
20 manière que la longueur des zones définies par lesdits différents points soit variable.

Les deux techniques ci-dessus font appel à un procédé multicolonne, dont la performance est le facteur limitant en tant que procédé compétitif vis-à-vis de
25 techniques de purification classiques (par ex. cristallisation, extraction, etc.).

En outre, la productivité d'un procédé chromatographique est généralement limitée par la capacité du support chromatographique (nombre de sites
30 d'adsorption du support). La plupart des applications en chromatographie préparative impliquent l'utilisation de conditions d'injection pour lesquelles les effets de surcharge se font ressentir: la quantité injectée est maximisée jusqu'à ce que les effets de saturation du
35 support limitent la séparation des espèces injectées.

Il existe donc un besoin d'améliorer la performance des systèmes multicolonne, soit par une productivité supérieure pour une pureté identique des produits

purifiés ou par une pureté supérieure, des produits avec une quantité injectée identique.

US-P-5387347 décrit un procédé multicolonnes mettant en oeuvre une étape de concentration. Cette étape
5 implique un soutirage d'une partie du liquide circulant correspondant à au moins le double du débit de la charge. Ce soutirage (sans réinjection) est mis en oeuvre immédiatement avant l'injection de la charge.

Rien dans ce document n'enseigne ni ne suggère
10 l'invention.

L'invention a donc pour objet un procédé de séparation par chromatographie multicolonnes produisant au moins deux fractions, comprenant les étapes suivantes,
15 en sortie de la zone d'extrait, zone I, ou de raffinat, zone III : (i) on soutire au moins une partie du flux de sortie de ladite zone ; (ii) on concentre cette partie ; et (iii) on réinjecte au moins partiellement la partie concentrée.

20 Selon un mode de réalisation, on soutire la totalité du flux de sortie de ladite zone.

Selon un mode de réalisation, on réinjecte partiellement la partie concentrée.

Selon une variante, on réinjecte entre 50 et 99.5%
25 de la partie concentrée, de préférence entre 70 et 98%.

Selon une variante, on réinjecte totalement la partie concentrée.

Selon un mode de réalisation, le facteur de concentration F est compris entre 1.1 et 10, de
30 préférence entre 1.25 et 5.

Selon un mode de réalisation préféré, le soutirage est effectué en aval de la zone d'extrait, zone I.

Selon une variante, la séparation par chromatographie est du type SMB.

35 Selon une autre variante, la séparation par chromatographie est du type VARICOL.

L'invention a également pour objet un dispositif de chromatographie comprenant: (i) une pluralité de colonnes de séparation; (ii) un point de soutirage en sortie desdites colonnes pour soutirer au moins une partie du flux de sortie d'une colonne ; (iii) un dispositif de concentration de ladite partie ; et (iv) un point de réinjection immédiatement après le point de soutirage pour réinjecter au moins partiellement la partie concentrée.

10 Selon un mode de réalisation, le dispositif comprend une vanne entre les points de soutirage et de réinjection.

Selon un mode de réalisation, le dispositif comprend une collecte partielle de la partie concentrée.

15 Selon un mode de réalisation, le dispositif de concentration est un évaporateur.

Selon une variante, la pluralité de colonnes de séparation est du type SMB.

20 Selon une autre variante, la pluralité de colonnes de séparation est du type VARICOL.

Le dispositif selon l'invention est adapté pour la mise en œuvre du procédé selon l'invention.

25 D'autres caractéristiques et avantages de l'invention vont maintenant être décrits en détail dans l'exposé qui suit et qui est donné en référence aux figures annexées dans lesquelles :

- la figure 1 représente schématiquement un procédé chromatographique continu à contre-courant réel : le Lit Mobile vrai.

- la figure 2 représente schématiquement un dispositif selon l'invention.

35 En référence à la figure 1, on décrit le procédé classique à contre-courant 4 zones, à savoir le Lit Mobile Vrai. Selon ce principe, les solides tournent continûment dans une boucle fermée, entre des points fixes d'introduction de charge et d'éluant et de

soutirage d'extraît et de raffinat. On distingue alors les 4 zones suivantes.

- Zone 1 : Tout ce qui se situe entre les lignes d'éluant et d'extraît ;

5 - Zone 2 : Tout ce qui se situe entre les lignes d'extraît et de charge ;

- Zone 3 : Tout ce qui se situe entre les lignes de charge et de raffinat ; et

10 - Zone 4 : Tout ce qui se situe entre les lignes de raffinat et d'éluant.

Le débit de solide est constant dans tout le système, mais, du fait des débits d'entrées/sorties, le débit de liquide varie selon la zone : Q_I , Q_{II} , Q_{III} et Q_{IV} étant les débits respectifs dans les zones I, II, III et
15 IV.

Le principe du Lit Mobile Simulé, rappelé brièvement supra, opère par déplacement des points d'entrée et de sortie à intervalles fixes dans un système multicolonne. Ce procédé est défini par les principales
20 caractéristiques suivantes :

1. des zones définies par la position des lignes entrées/sorties ;
2. un nombre fixé de colonnes par zone ;
3. des zones de longueur fixée ; et
- 25 4. un déplacement synchronisé de toutes les lignes entrées/sorties.

(Les caractéristiques 2, 3 et 4 sont dues au fait que le Lit Mobile Simulé simule le comportement du Lit Mobile Vrai).

30 Dans le procédé dit VARICOL®, l'idée de base est de modifier le Lit Mobile Vrai présenté supra dans le but de permettre une variation de la longueur de zones dans le temps.

35 Contrairement au Lit Mobile Vrai, les longueurs de zone ne sont plus fixes mais varient dans le temps. Dans un mode de réalisation, ces variations peuvent être périodiques de manière à ce que le système retrouve sa position initiale après un temps donné. (A cause de la

variation de la longueur de la zone, à l'inverse du Lit Mobile Vrai, ce système n'est pas stationnaire et la vitesse du solide n'est pas constante par rapport aux lignes d'entrées/sorties).

5 Lors de la mise en oeuvre d'un procédé VARICOL®, les longueurs de zones oscillent continuellement d'une colonne, l'augmentation de la longueur d'une zone étant compensée par la diminution de la suivante. Pour d'autres mises en oeuvre, l'augmentation de longueur d'une zone
10 peut par exemple être compensée par la diminution de la zone opposée, mais d'autres réalisations sont possibles.

Les différences du système VARICOL® par rapport au procédé du Lit Mobile Simulé sont alors :

1. les longueurs de zone ne sont pas constantes ;
- 15 2. le nombre des colonnes par zone n'est pas constant dans le temps ;
3. les lignes d'entrées/sorties ne sont pas déplacées simultanément ;
4. le débit de solide simulé par le procédé
20 VARICOL® n'est pas constant par rapport aux lignes d'entrées/sorties.

Comme expliqué, une mise en oeuvre préférée du procédé VARICOL est périodique (période Δt), afin qu'après un temps donné, le système retrouve sa
25 configuration initiale. Pendant cette période, le nombre de colonnes dans chaque zone a été varié, et à des fins de commodité, il peut être utile de définir un nombre moyen de colonnes par zone :

- <Nb1> = nombre moyen de colonnes contenu dans la
30 zone 1 pendant une période
- <Nb2> = nombre moyen de colonnes contenu dans la zone 2 pendant une période
- <Nb3> = nombre moyen de colonnes contenu dans la zone 3 pendant une période
- 35 <Nb4> = nombre moyen de colonnes contenu dans la zone 4 pendant une période.

De même un système de Lit Mobile Simulé peut être présenté par :

SMB: $Nb1/Nb2/Nb3/Nb4$

On peut représenter le VARICOL® par :

5 VARICOL® $\langle Nb1 \rangle / \langle Nb2 \rangle / \langle Nb3 \rangle / \langle Nb4 \rangle$

(Cependant, alors que le nombre de colonnes par zone a une réelle signification pour les systèmes SMB, les nombres moyens (habituellement non entiers) n'ont aucune signification technique et sont simplement utilisés par commodité pour le procédé VARICOL).

10 En référence à la figure 2, on décrit un dispositif comprenant 6 colonnes. Les zones I, II, III et IV sont définies entre les différents points d'injection et de soutirage, comme indiqué supra. Le dispositif selon
15 l'invention comprend une ouverture de la boucle de colonnes. On pourrait aussi n'avoir qu'une ouverture de boucle partielle. Ceci peut être géré à l'aide par exemple d'une vanne située entre les points de soutirage et d'injection.

20 Le flux collecté en sortie de la colonne située en amont du point d'ouverture de la boucle est concentré de manière continue ou discontinue, par exemple par un procédé d'évaporation. La solution concentrée est alors
25 partiellement (par exemple entre 50 et 99.5%, de préférence 70 à 98%) ou totalement réinjectée à l'entrée de la colonne en aval du point d'ouverture. Ce point d'ouverture est commuté régulièrement afin de conserver la même position relativement aux zones du procédé. Le
30 taux de réinjection est défini par rapport aux fractions. L'ouverture de la boucle en vue d'effectuer une concentration peut également être appliquée aux procédés multicolannes possédant déjà une ouverture de boucle en un point quelconque.

35 Selon la méthode de concentration utilisée, le flux collecté, concentré et réinjecté peut nécessiter un réajustement de sa composition en éluant (par exemple si celui-ci n'est pas un solvant pur).

Dans le cas de la figure 2, l'ouverture est en aval de la zone I. Ce mode de réalisation est avantageux, notamment dans le cas particulier d'une isotherme d'adsorption de type Langmuir présentant un effet de saturation compétitif du nombre de sites du support chromatographique. Le flux collecté est alors concentré et partiellement réinjecté sur la colonne en aval (entrée de la zone II). La fraction du flux concentré qui n'est pas réinjectée est collectée : elle correspond à de l'extrait concentré (produit le plus retenu purifié).

Dans le cas représenté (ouverture de boucle en aval de la zone I), le nouveau procédé est caractérisé par le taux de concentration du flux concentré collecté F :

- $F = C_{\text{extconc}} / C_{\text{outzoneI}}$ (C_{extconc} et C_{outzoneI} étant les concentrations de l'extrait concentré collecté et du flux de sortie de la zone I, respectivement). (C_{extconc} est aussi la concentration du flux d'injection de la zone II).

- Les débits d'éluant, de charge et de raffinat : Q_{elu} , Q_{feed} et Q_{raf} , respectivement (le débit d'extrait dans un procédé classique serait Q_{ext}).

- Le débit en entrée de la zone II, Q_{II} .

- Le débit en sortie de la zone I, Q_{I} .

Le débit d'extrait concentré collecté (Q_{extconc}) est alors donné par le bilan matière sur le procédé, comme suit

$$Q_{\text{extconc}} = (Q_{\text{elu}} + Q_{\text{feed}} - Q_{\text{raf}}) / F + Q_{\text{II}} * (1/F - 1)$$

$$(\text{ou aussi } Q_{\text{extconc}} = Q_{\text{I}} / F - Q_{\text{II}})$$

Le taux T de réinjection indiqué plus haut est donné par la formule :

$$T = (Q_{\text{II}} * F) / Q_{\text{I}}$$

$$(\text{ou aussi } T = 1 - (Q_{\text{extconc}} * F) / Q_{\text{I}})$$

Ce facteur F peut varier entre 1.1 et 10, de préférence entre 1.25 et 5.

Le procédé proposé permet la séparation de mélanges binaires. Il est donc particulièrement adapté aux séparations d'énantiomères ou à toute autre application destinée à séparer un mélange de deux espèces.

5 Le procédé peut également s'appliquer à des mélanges de plus de deux espèces. Le mélange est alors séparé en deux fractions à chaque étape dans le nouveau procédé. En fonction des besoins, plusieurs étapes de purification, par le nouveau procédé ou par un autre procédé, peuvent
10 être mises en œuvre.

Le procédé selon l'invention est généralement continu ; les débits cités ci-dessus sont constants au cours du temps.

Dans certains cas, on peut être amené à réduire ou à
15 stopper pendant une fraction de la période le débit d'extrait ou de raffinat en diminuant simultanément le débit d'éluant. Ceci peut être réalisé lorsque :

- la ligne d'injection d'éluant et de soutirage d'extrait sont situés au même point (nombre de
20 colonne en zone I temporairement nul, ce qui peut se produire lorsque le nombre de colonnes est faible et que le décalage des lignes d'alimentation et de soutirage est réalisé de manière asynchrone, dans le cas du procédé
25 VARICOL®) : la collecte d'extrait peut alors être réduite ou stoppée et le débit d'éluant diminué de la même quantité ;
- la ligne d'injection d'éluant et de soutirage de raffinat sont situés au même point (nombre de
30 colonnes en zone IV temporairement nul) : la collecte de raffinat peut être réduite ou stoppée et le débit d'éluant diminué de la même quantité.

Ceci permet dans certains cas de diminuer la dilution des collectes et de réduire ainsi la
35 consommation d'éluant du procédé (volume de solvant mis en jeu pour purifier une quantité donnée de produit).

De façon classique, l'éluant utilisé dans le procédé peut être un liquide, un fluide supercritique ou subcritique ou un gaz comprimé.

Le présent procédé s'applique à tout type de procédé chromatographique, y compris ceux couplant réaction et séparation. Un exemple d'un tel procédé est décrit dans la demande US2001/0031903A1.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans toutefois en limiter la portée.

Exemple 1.

La séparation des énantiomères du Kétoprofène a été réalisée d'une part en SMB, et d'autre part avec le procédé selon l'invention. On a montré que le nouveau procédé permet soit d'obtenir de meilleures puretés à productivité constante, soit d'augmenter la productivité à puretés constantes.

La séparation est effectuée sur un pilote multicolonne continu utilisant 6 colonnes Ø 1x10 cm remplies de ChiralCel OJ 20µm (Daicel). L'éluant est un mélange hexane/IPA/acide acétique 90/10/0.5 % v/v.

La solubilité du racémique dans l'éluant est d'environ 25 g/l à température ambiante.

La séparation a lieu à 25°C, une pureté optique de 99% est visée à l'extrait et au raffinat.

La répartition des colonnes, que ce soit en SMB ou dans le procédé selon l'invention, est la suivante :

- 1 colonne en zone I,
- 2 colonnes en zone II,
- 2 colonnes en zone III,
- 1 colonne en zone IV.

Performances obtenues en SMB.

Les conditions sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Conc charge (g/l)	Q_{feed} (ml/min)	Q_{elu} (ml/min)	Q_{ext} (ml/min)	Q_{raf} (ml/min)	Q_r (ml/min)
25	0.74	23.81	18.10	6.44	38.54

La période de commutation est 1.07 minutes.

Les puretés optiques obtenues sont 99.0 % à l'extrait et 95.3% au raffinat pour une productivité de 26.6 g de racémique injecté par jour.

Performances obtenues avec le procédé selon l'invention.

Cas A.

Les conditions sont indiquées dans le tableau ci-dessous (le débit de recyclage n'est plus indiqué, puisque la boucle est ouverte).

Conc charge (g/l)	Q_{feed} (ml/min)	Q_{elu} (ml/min)	F	Q_{raf} (ml/min)	Q_{rr} (ml/min)
25	0.74	23.80	1.90	4.49	18.50

La période de commutation est 1.07 minutes.

Les puretés optiques obtenues sont 99.4 % à l'extrait et 98.4 % au raffinat pour une productivité de 26.6 g de racémique injecté par jour. On observe donc une amélioration à la fois de la pureté de l'extrait et de celle du raffinat par rapport au procédé SMB optimisé pour une même productivité.

Cas B.

Les conditions sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Conc charge (g/l)	Q_{feed} (ml/min)	Q_{elu} (ml/min)	F	Q_{raf} (ml/min)	Q_{rr} (ml/min)
25	1.13	23.79	1.89	3.77	19.26

La période de commutation est 0.95 minutes.

Les puretés optiques obtenues sont 99.1 % à l'extrait et 95.50 % au raffinat pour une productivité de 40.7 g de racémique injecté par jour. On observe donc une augmentation de productivité de 50 % par rapport au

procédé SMB, tout en ayant une légère augmentation de la pureté du raffinat.

Le tableau suivant résume les débits dans les 5 différentes zones.

Débit	SMB	Cas A	Cas B
Q_I	38.54	38.54	40.41
Q_{II}	20.44	18.50	19.26
Q_{III}	21.18	19.24	20.39
Q_{IV}	14.74	14.75	16.62
$Q_{extconc}$		1.77	2.13
T		91	90

REVENDECATIONS

- 5 1. Procédé de séparation par chromatographie multicolonne produisant au moins deux fractions, comprenant les étapes suivantes, en sortie de la zone d'extrait, zone I, ou de raffinat, zone III :
- (ii) on soutire au moins une partie du flux de sortie de ladite zone ;
- 10 (ii) on concentre cette partie ; et
- (iii) on réinjecte au moins partiellement la partie concentrée.
- 15 2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel on soutire la totalité du flux de sortie de ladite zone.
- 20 3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel on réinjecte partiellement la partie concentrée.
- 25 4. Procédé selon la revendication 3, dans lequel on réinjecte entre 50 et 99.5% de la partie concentrée, de préférence entre 70 et 98%.
5. Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel on réinjecte totalement la partie concentrée.
- 30 6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, dans lequel en ce que le facteur de concentration F est compris entre 1.1 et 10, de préférence entre 1.25 et 5.
- 35 7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, dans lequel le soutirage est effectué en aval de la zone d'extrait, zone I.

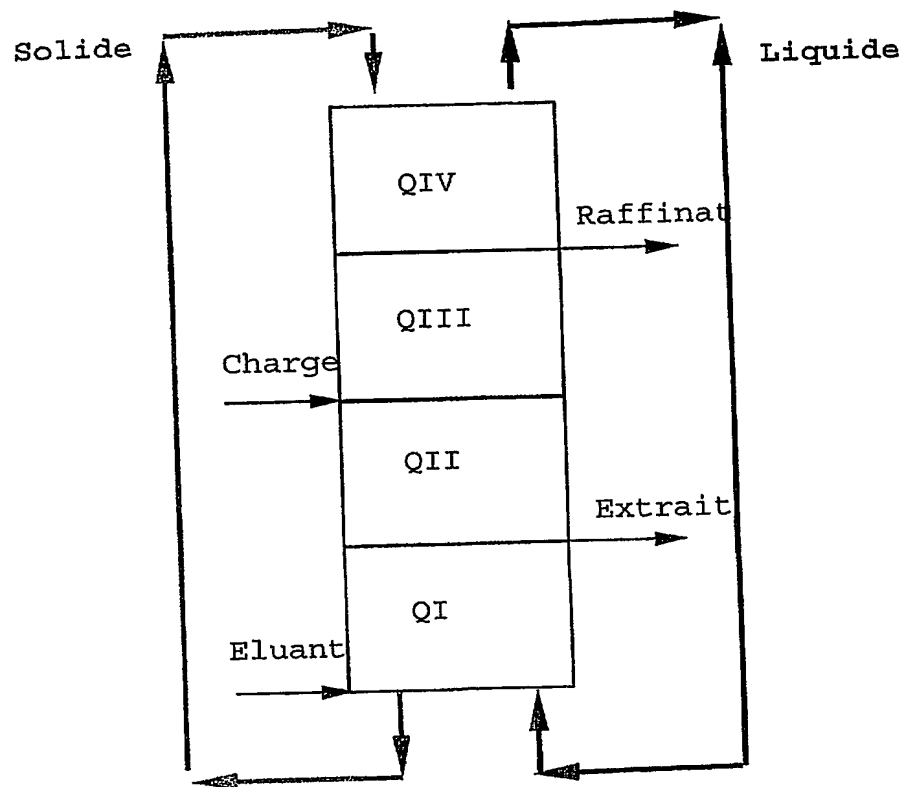


Fig.1

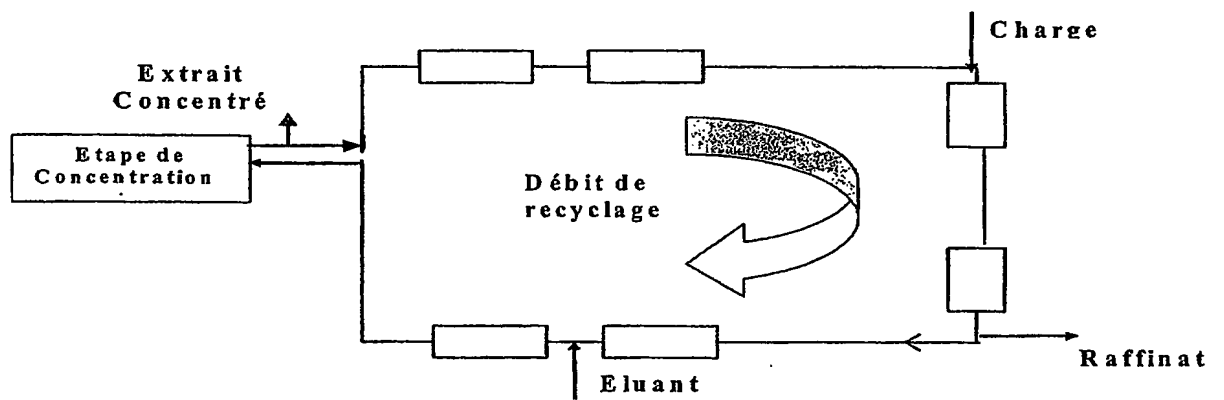


Fig.2

DÉPARTEMENT DES BREVETS

3 bis, rue de Saint Pétersbourg

5800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° .1. / .2.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 270501

Vos références pour ce dossier (facultatif)	19752 NOVA 9
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0213536

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

PROCEDE ET DISPOSITIF DE CHROMATOGRAPHIE INTEGRANT UNE ETAPE DE CONCENTRATION

LE(S) DEMANDEUR(S) :

NOVASEP

Site Eiffel - Boulevard de la Moselle

B.P. 50

54340 POMPEY - FRANCE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

<input checked="" type="checkbox"/> 1	Nom	BAILLY
	Prénoms	Michel
Adresse	Rue	D13 Boulevard Joffre
	Code postal et ville	54000 NANCY - FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/> 2	Nom	NICOUD
	Prénoms	Roger-Marc
Adresse	Rue	3, rue de l'Armée Patton
	Code postal et ville	54160 LAY-ST-CHRISTOPHE - FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/> 3	Nom	ADAM
	Prénoms	Philippe
Adresse	Rue	42, rue de la Justice
	Code postal et ville	54320 MAXEVILLE - FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)
DU (DES) DEMANDEUR(S)
OU DU MANDATAIRE
(Nom et qualité du signataire)

E. TEVENIN
93-2008

Paris, le 11 Mars 2003
POCHART François

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2../2..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et
les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		19752 NOVA 9
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0213536
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) PROCEDE ET DISPOSITIF DE CHROMATOGRAPHIE INTEGRANT UNE ETAPE DE CONCENTRATION		
LE(S) DEMANDEUR(S) : NOVASEP Site Eiffel - Boulevard de la Moselle B.P. 50 54340 POMPEY - FRANCE		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1	Nom	LUDEMANN-HOMBOURGER
	Prénoms	Olivier
Adresse	Rue	4, chemin de la Botte
	Code postal et ville	54230 CHAVIGNY - FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		
2	Nom	
	Prénoms	
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	
	Prénoms	
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
Paris, le 11 Mars 2003 POCHART François		 E. TEVENIN 93-2008

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.